

# 1<sup>ère</sup> ligne et maintenance: le double ticket gagnant?

Michel Ducreux  
Gustave Roussy, Département de Médecine  
Oncologique  
Université Paris-Saclay

Aujourd'hui

**LE PREMIER PAS EST BIOLOGIQUE....**

**RAS MUTÉS**

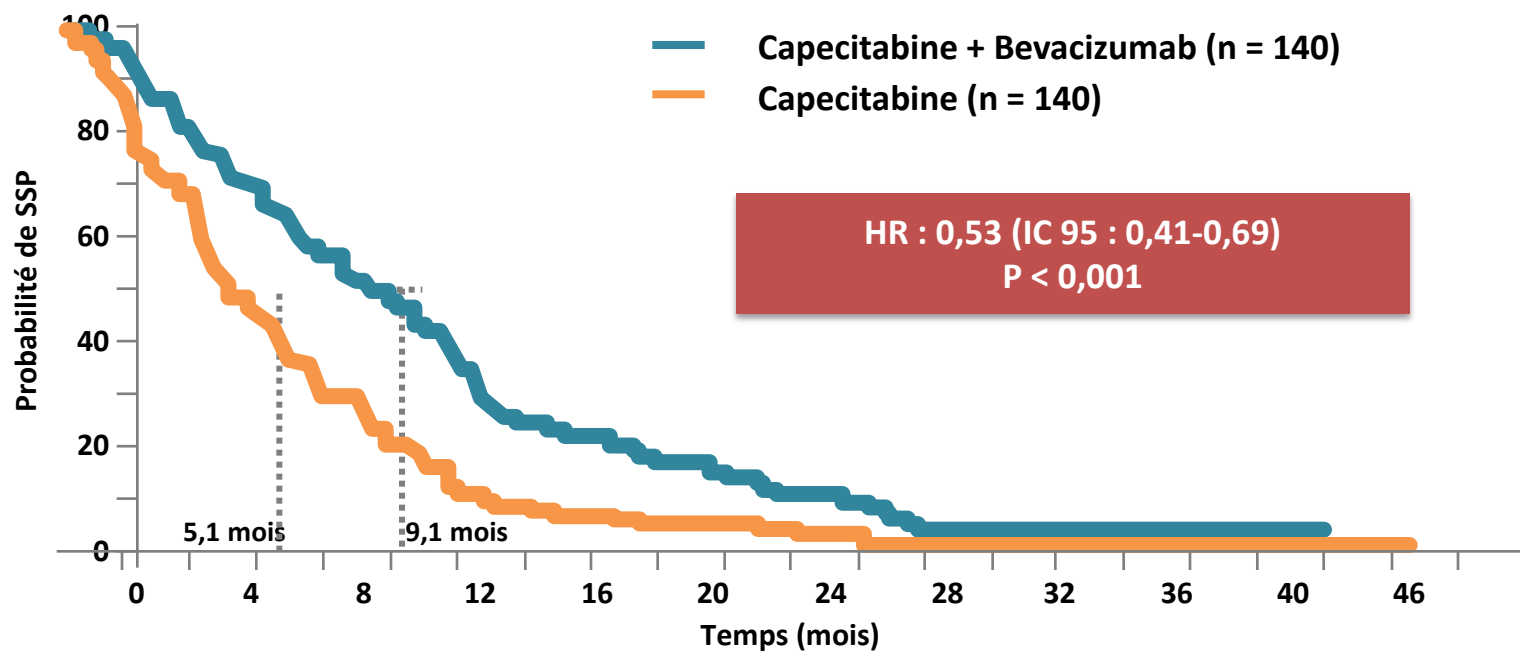
## → RAS mutés

### La thérapie ciblée de référence est le bevacizumab

- Données disponibles avec tous les protocoles de chimiothérapie
  - Capecitabine
  - Folfox (avantage SSP sans SG)
  - Folfiri
  - Folfirinox
- Grand choix de combinaison avec la CT
  - On commence doux: cape bev+++
  - On commence moyen Folfi ou Folfox bev
  - On commence fort pour décroître ensuite: Folfirinox bev

# → En monothérapie

Critère principal : SSP

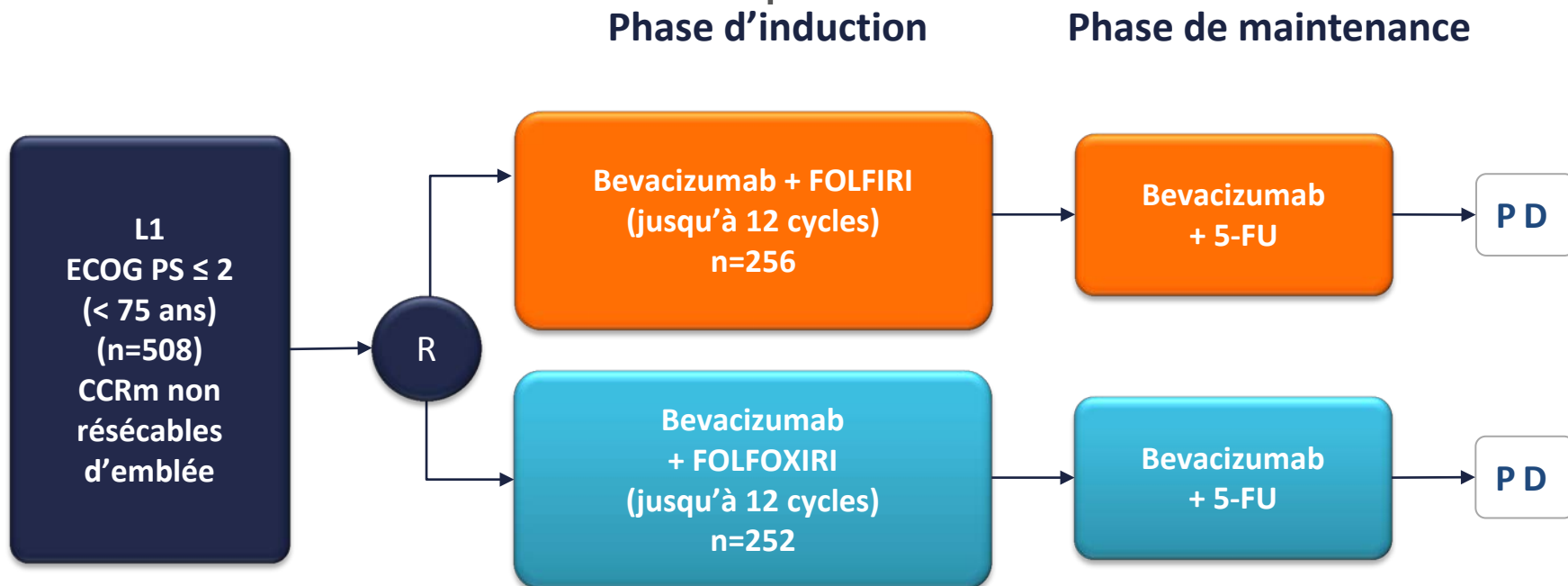


Patients à risque

Cape + Beva	140	121	99	80	68	55	41	28	23	16	13	9	8	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0
Capecitabine	140	109	82	56	38	25	13	9	6	4	14	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

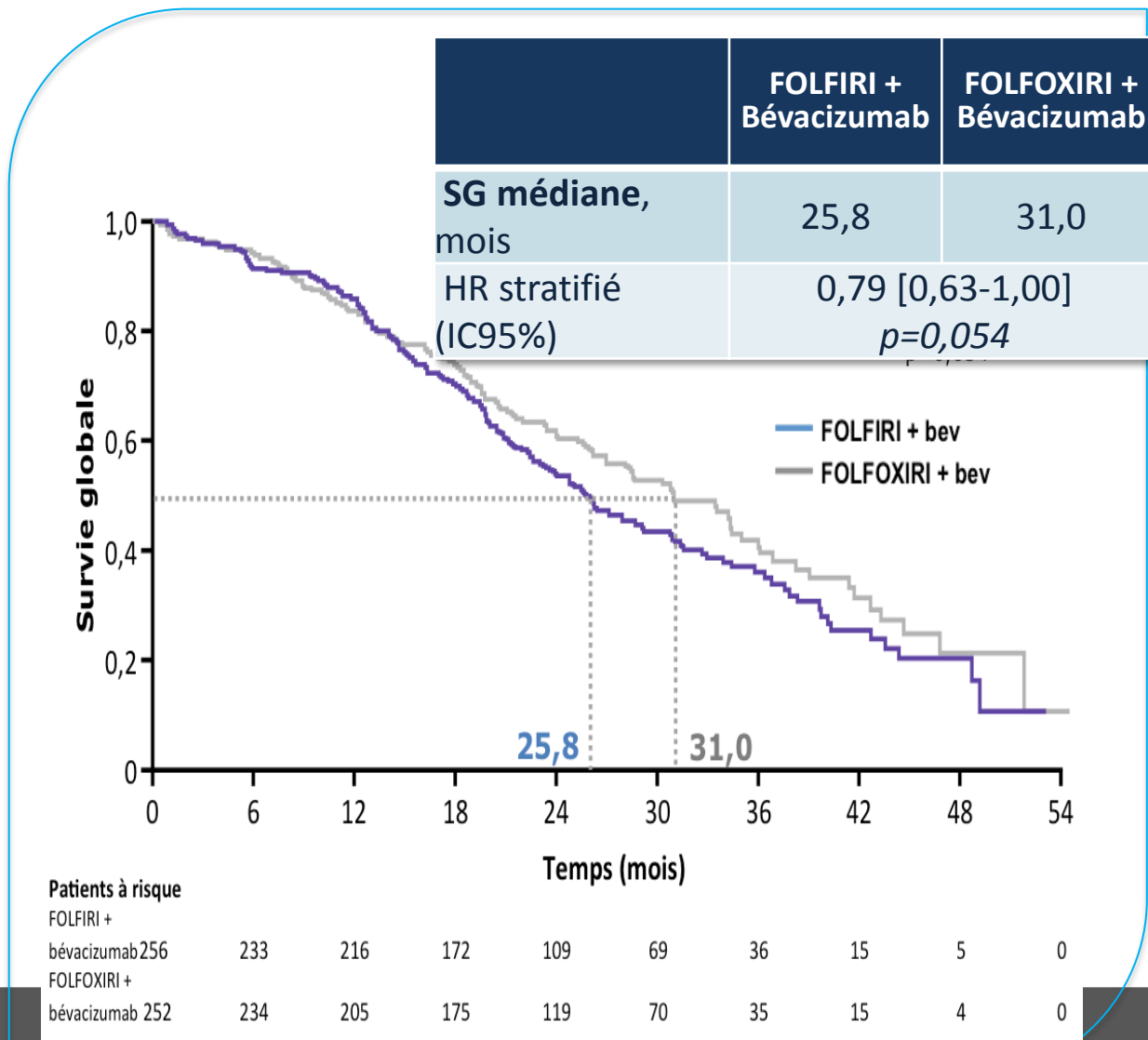
## → L'essai fondateur trichmio: TRIBE

- Patients non sélectionnés pour résecabilité secondaire



- **Critère principal** : SSP
- **Critères secondaires** : Réponse (RECIST 1.0), Résection secondaire R0, SG, tolérance

# → TRIBE : survie globale



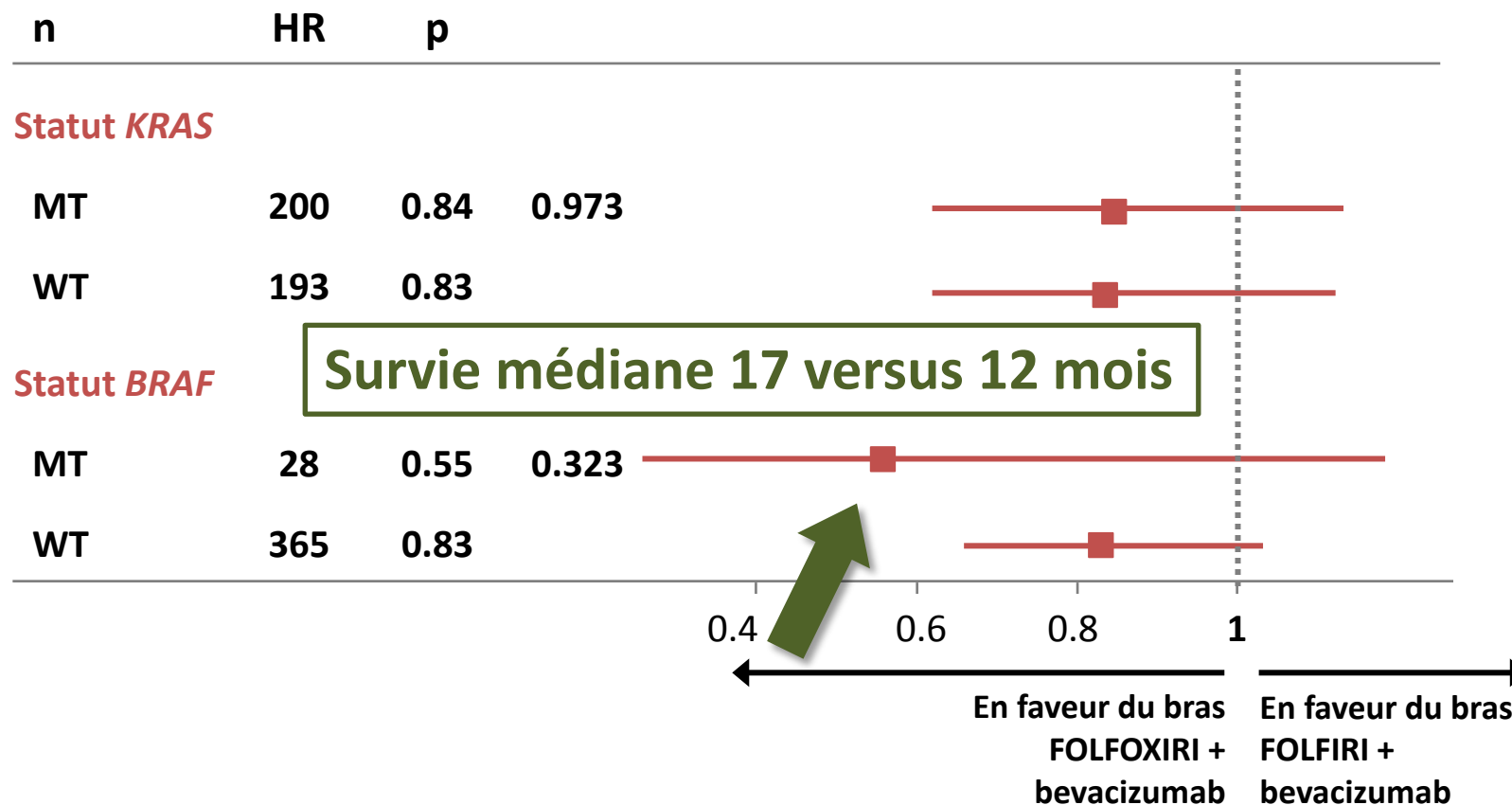
**Données actualisées \***  
29,8 vs 25,8 mois  
[HR] 0,80, 95% CI  
0,65–0,98 ; *p=0,03*

# LES BRAF MUTÉS



# → FOLFIRINOX Bev: une option pour les BRAF mutés

## Analyse selon KRAS et BRAF



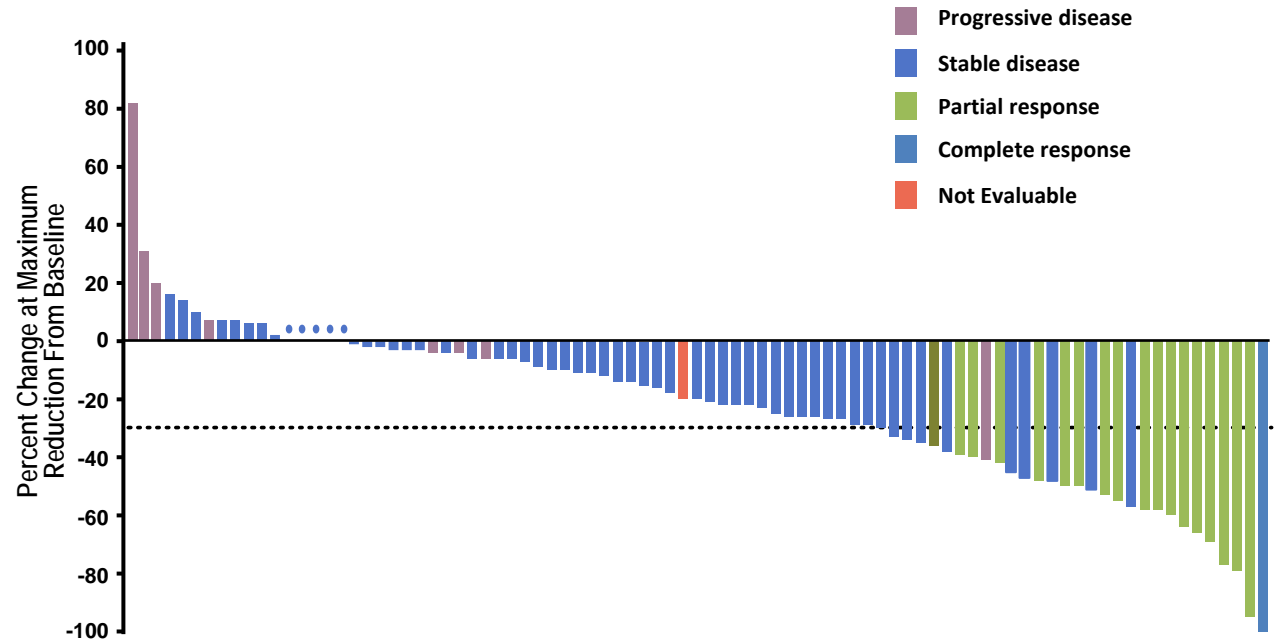
## → Les Braf mutés

- Les anti-EGFR marchent un peu
- Le Folfirinox bevacizumab prometteur
  - Une série rétrospective
  - Et le sous-groupe de l'essai Tribe
- Les résultats des études de combinaison de thérapies ciblées:
  - Trithérapie dabrafenib, trimetinib, panitumumab... marche un peu...

# → Meilleure réponse confirmée chez les *BRAF* V600E

D + T + P (n = 91)

Confirmed CR/PR: 19 (21%)  
Stable disease: 59 (65%)  
Disease control: 78 (86%)



**RAS NON MUTÉS**

## → Ras non mutés: Acteurs en présence: anti-EGFR

- Folfiri cetuximab clairement mieux que Folfiri seul
- Folfox cetuximab, étude récente chinoise positive
- Folfox panitumumab clairement mieux que Folfox seul
- Pas d'usage possible de la capécitabine

## → Ras non mutés: Acteurs en présence: anti-angiogéniques

- Un seul en première ligne: le bevacizumab
- Marche avec toutes les CT de la capecitabine au Folfirinox
- + CT à base d'irinotecan: amélioration nette
- + Folfox, moins net mais positif...

# **LA BATAILLE DES TITANS**

# → Si on parle en RECIST.... Bithérapie + anti EGFR >

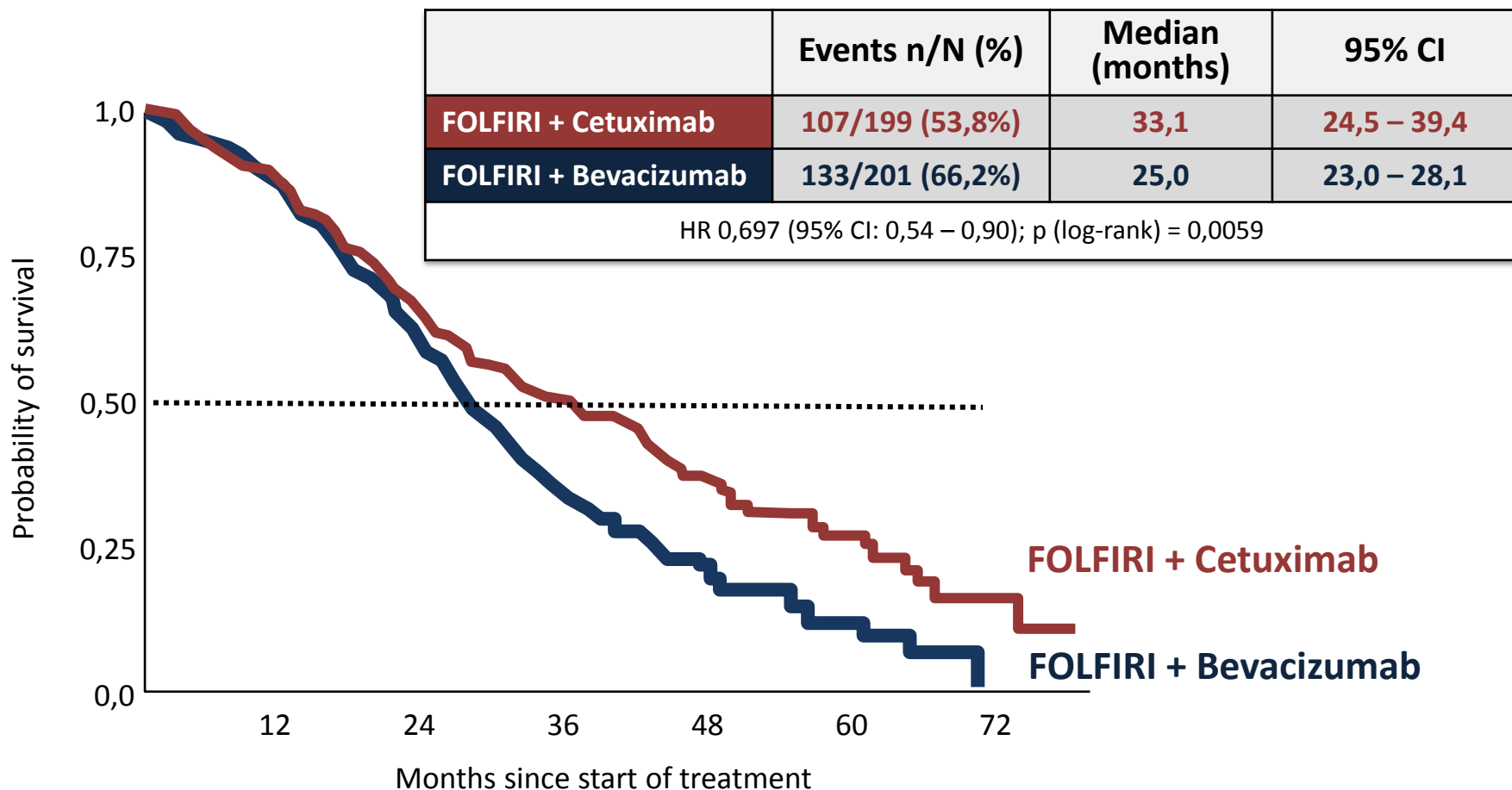
Patients RAS WT	FOLFIRI + CETUX	FOLFIRI + BEVA	P	OR/HR
Taux de réponse (ITT)	65,3%	58,7%	0,18	1,33 IC95 :0,88-1,99
Taux de réponse – Critère principal (per protocole)	72,0%	56,1%	0,003	2,01 IC95 :1,27-3,19
Réponse précoce (à 6 sem)	68,2%	49,1%	0,0005	2,22 IC95 :1,41-3,47
Profondeur réponse	48,9%	32,3%	<0,0001	-



**Mais ce n'est pas le problème ici...**

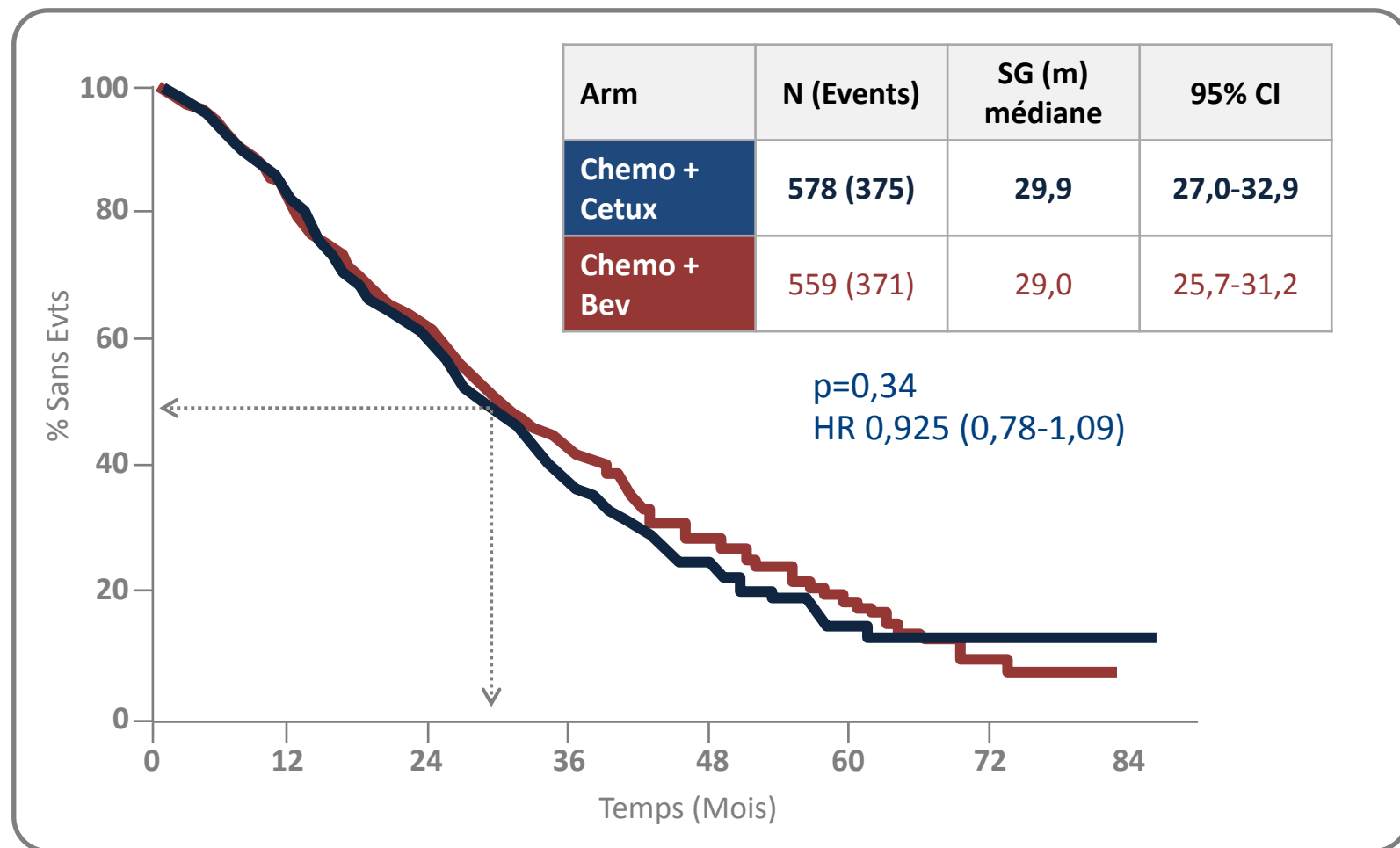


# → FIRE 3 : résultats actualisés Survie Globale



No. At risk	<b>199</b>	<b>147</b>	<b>79</b>	<b>46</b>	<b>23</b>	<b>7</b>
	201	147	82	34	11	1

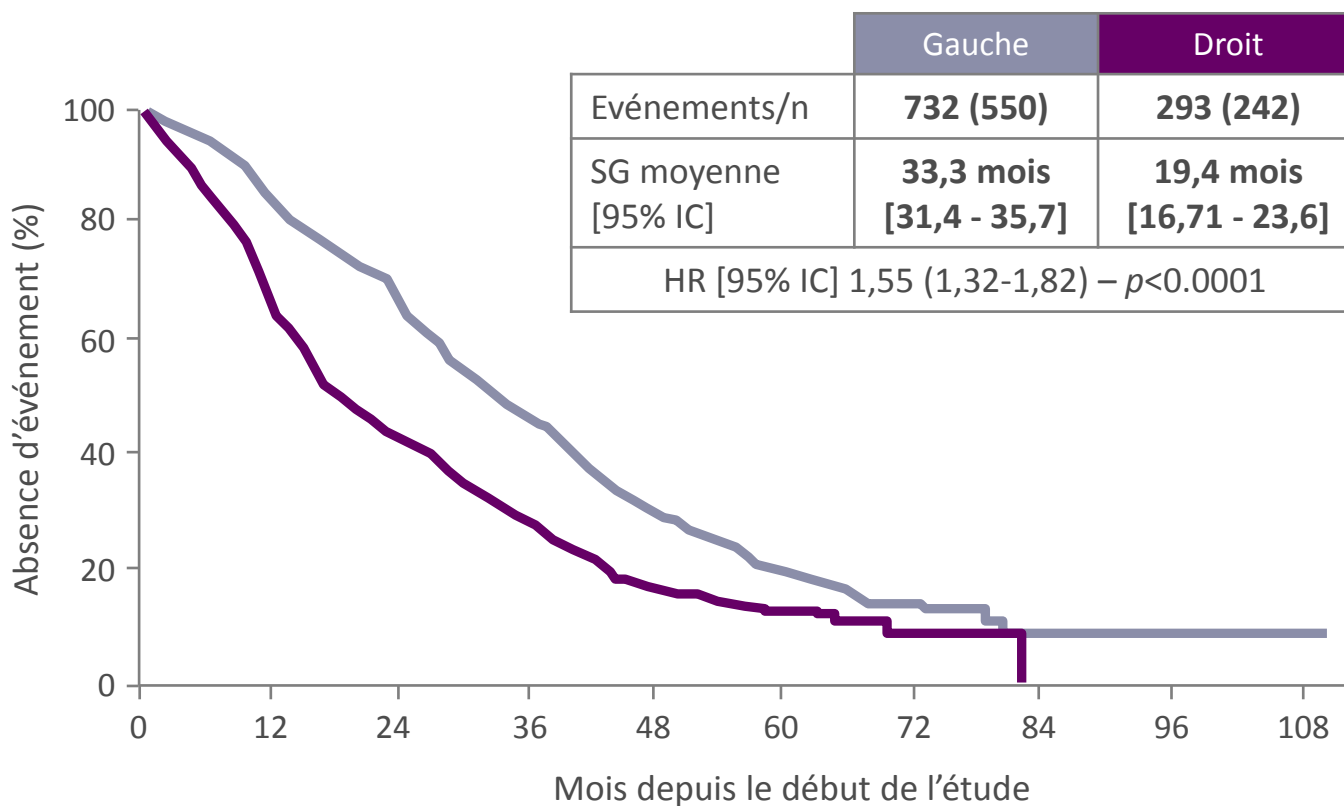
# → CALGB/SWOG 80405 : Survie Globale



**LE NOUVEAU COMBAT: DROITE  
VERSUS GAUCHE!!!**

# → Résultats de l'étude CALGB : 1<sup>ère</sup> ligne CCRm colon droit ou gauche

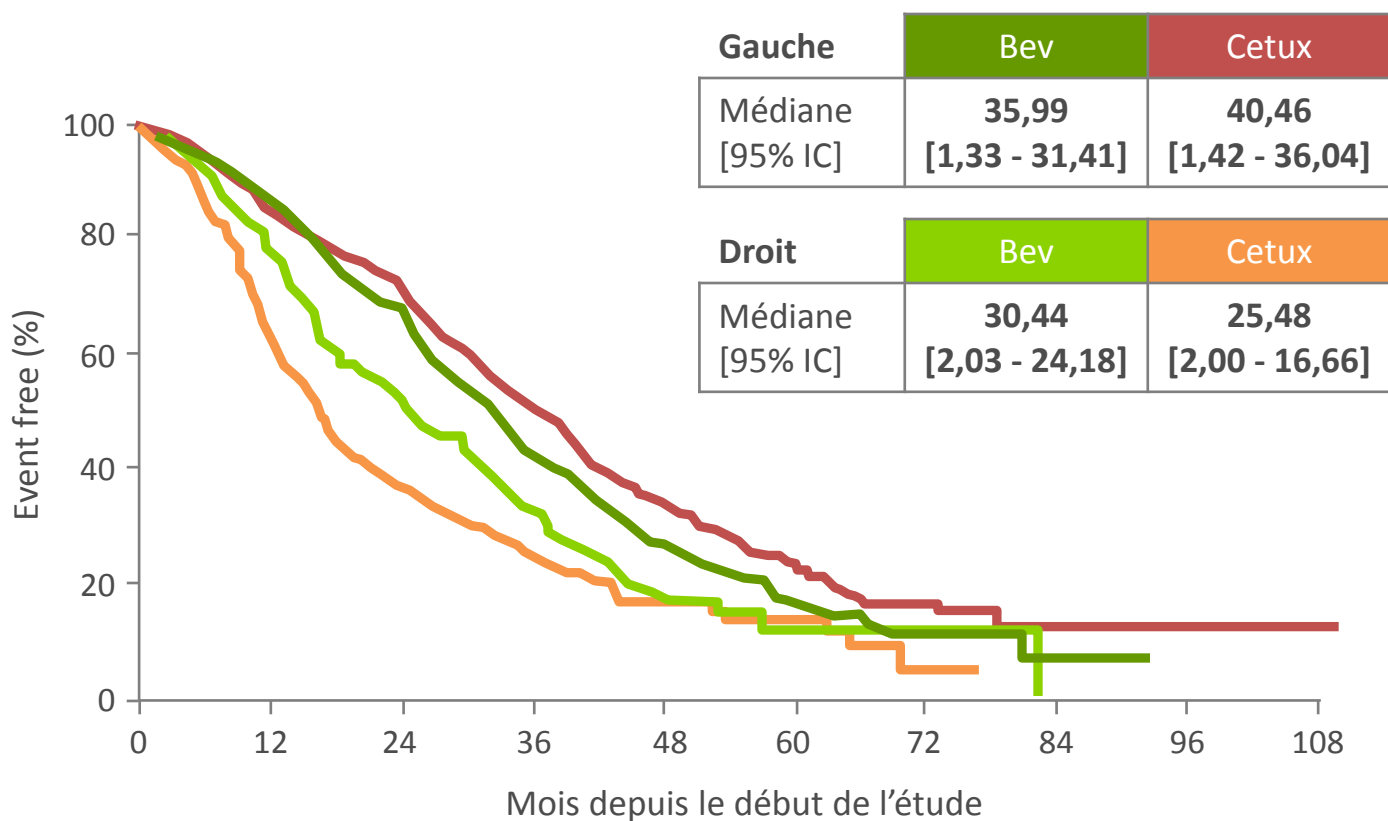
## SG selon la localisation du primitif



# → Résultats de l'étude CALGB :

## 1<sup>ère</sup> ligne CCRm colon droit ou gauche

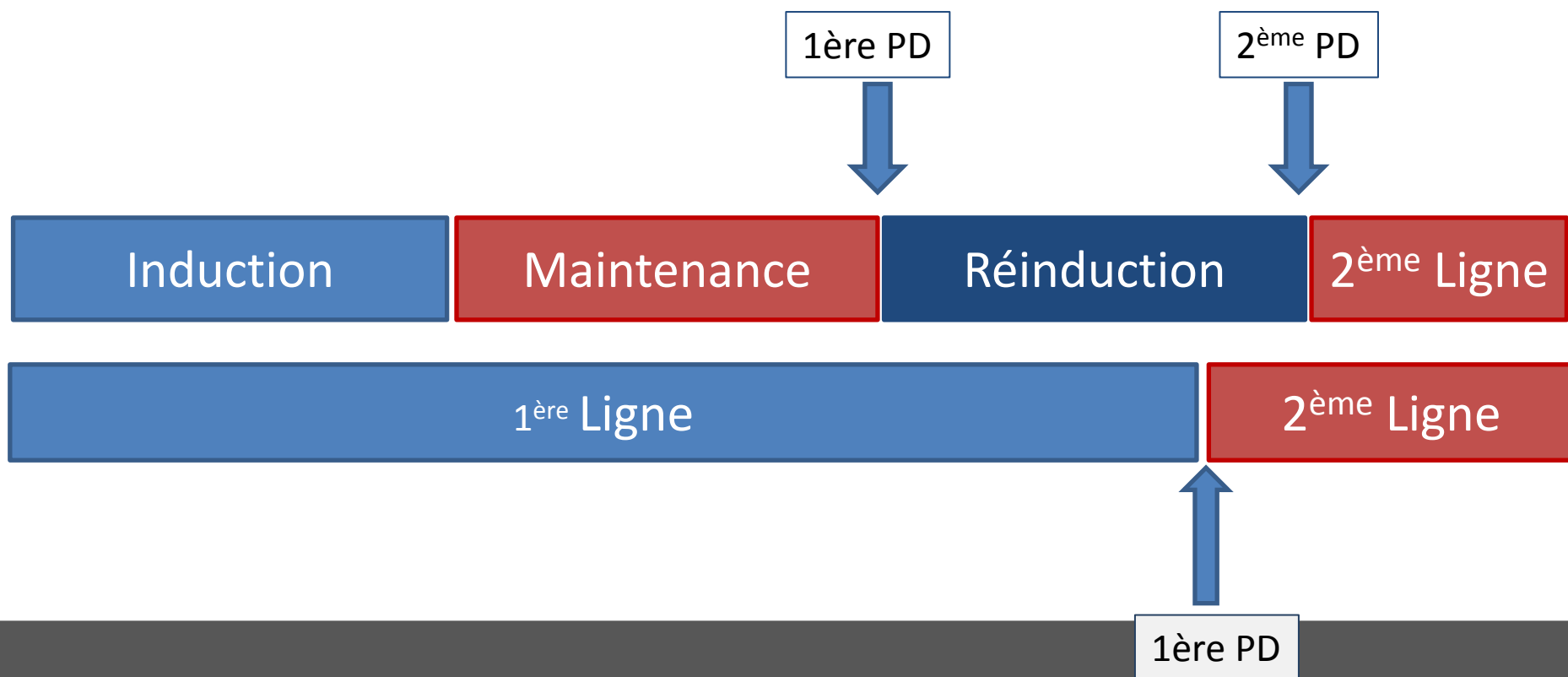
### SG selon la localisation et la biothérapie



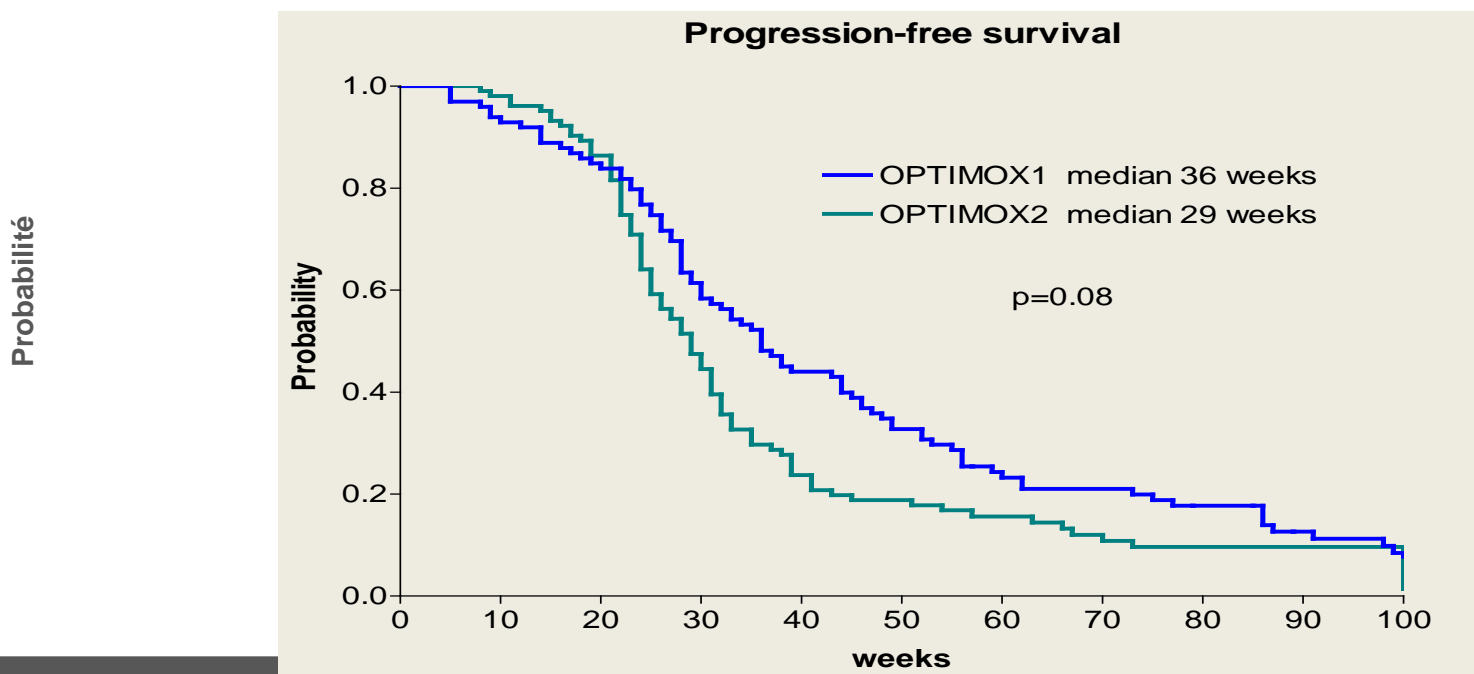
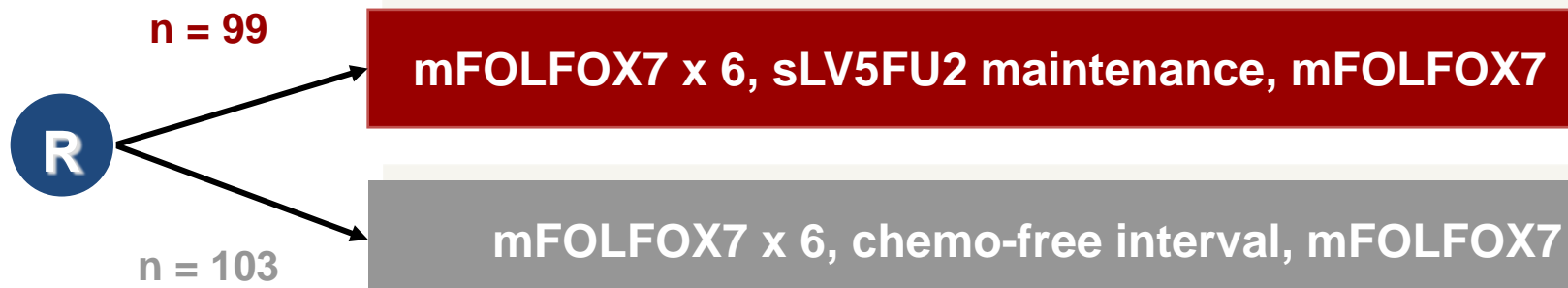
**FAUT-IL FAIRE UNE PAUSE OU UNE  
MAINTENANCE...**

## → Les essais de maintenance...

Ces études évaluent une **stratégie** (Temps de contrôle tumoral; temps jusqu'à échec de la stratégie, etc.)



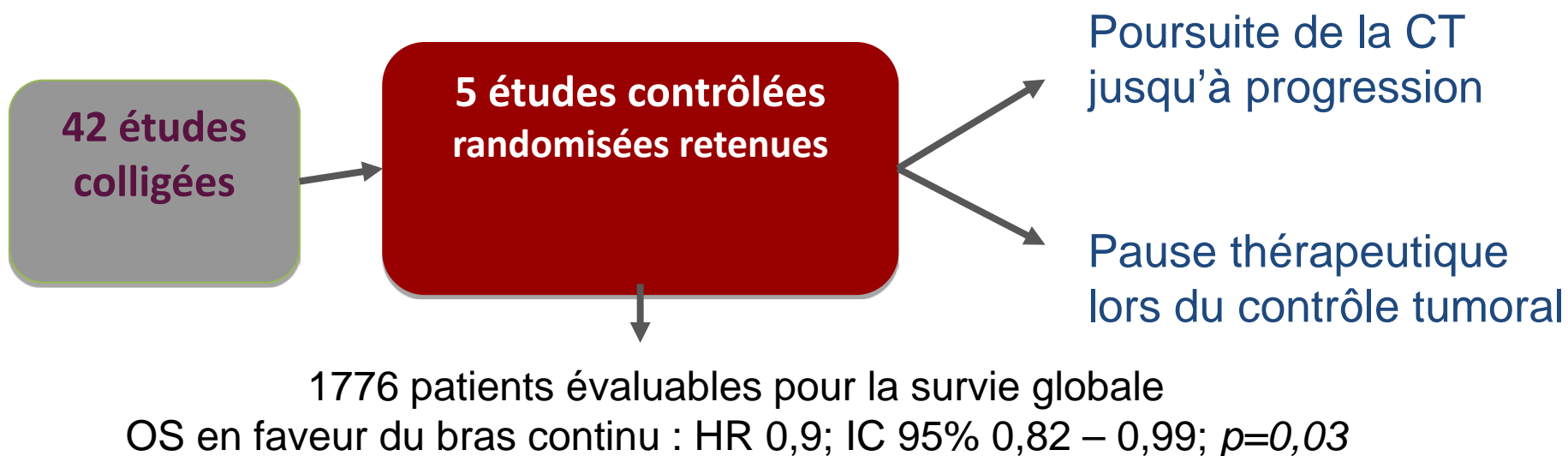
# → Optimox 2: difficile de décider d'une stratégie...





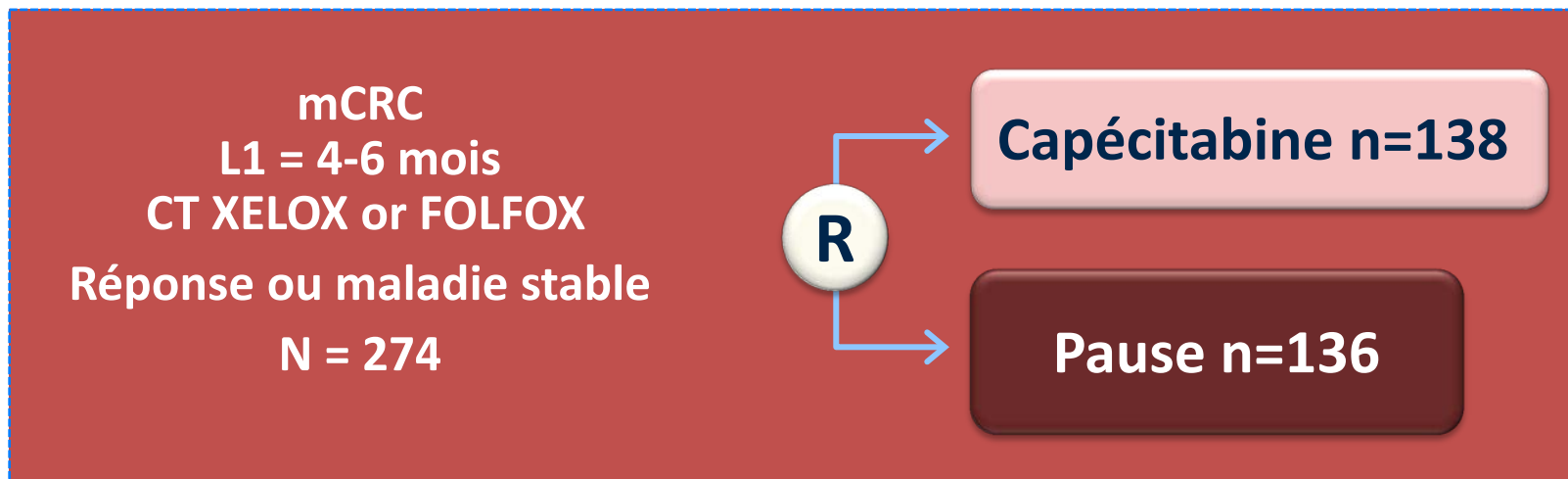
# → CCRm : pause thérapeutique et survie globale

Pause, pas si simple



- **Pause à réserver aux sujets porteurs d'une maladie peu agressive sous peine d'altérer la SG**

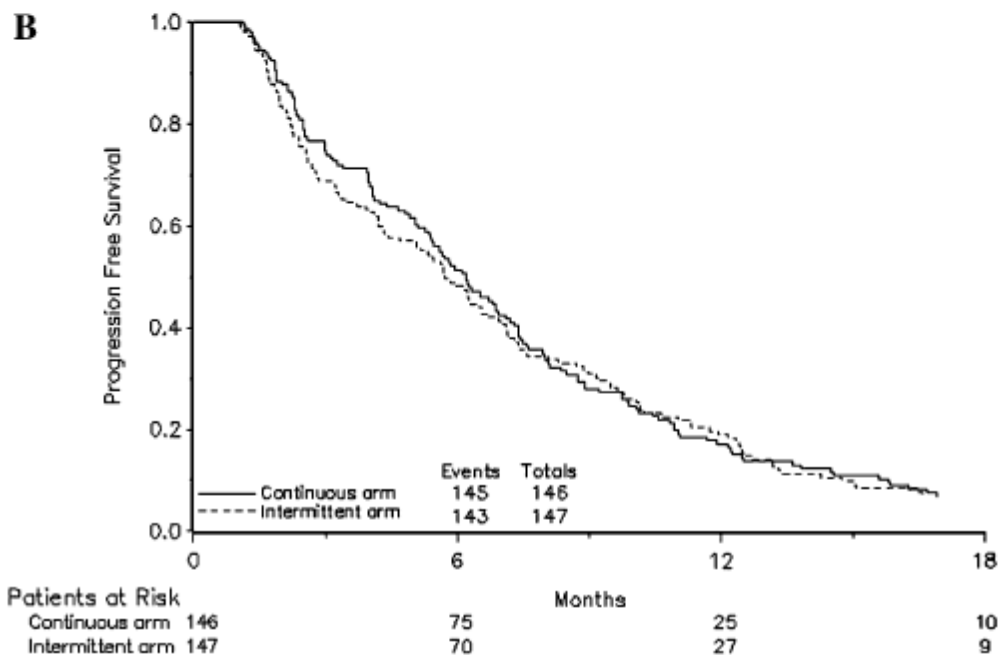
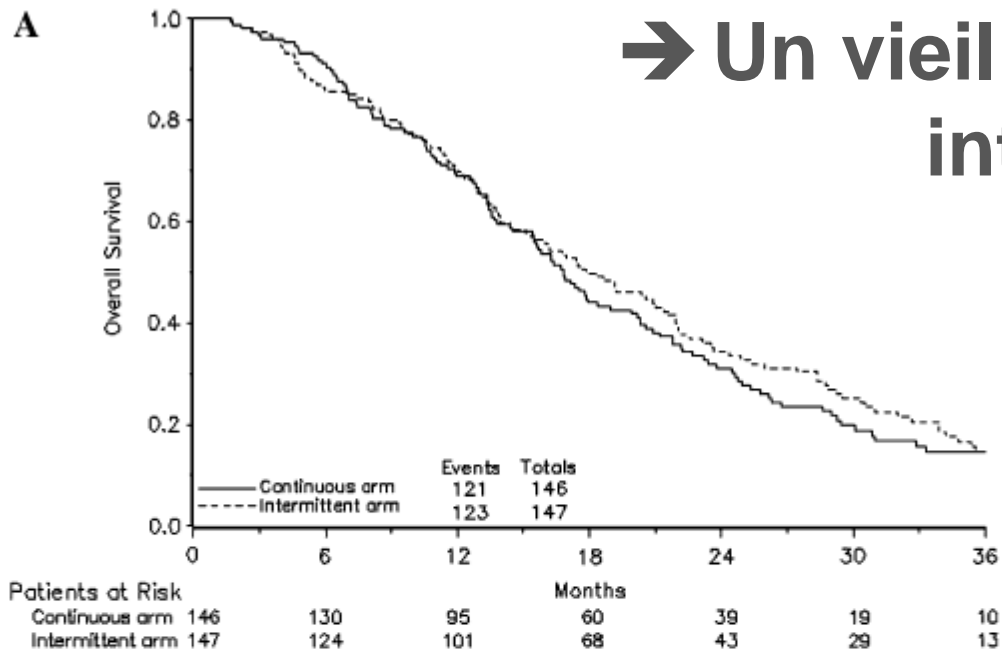
## → Un récent – vieil essai



- Résultats:

– PFS médiane :	Capécitabine	6,43	HR: 0,54 [0,42 – 0,70]
	Observation	3,43	p < 0,001
– SG médiane:	Capécitabine	25,6	HR: 0,85 [0,64 – 1,11]
	Observation	23,3	NS

# → Un vieil essai: FOLFIRI intermittent



	Intermittent FOLFIRI	Continuous FOLFIRI
Number of patients	147	146
Number of patients with events	123 (84)	121 (83)
Number of patients with progression	143 (97)	145 (99)
Number of patients with death	141 (96)	140 (96)
Number of patients with discontinuation	2 (2)	5 (4)

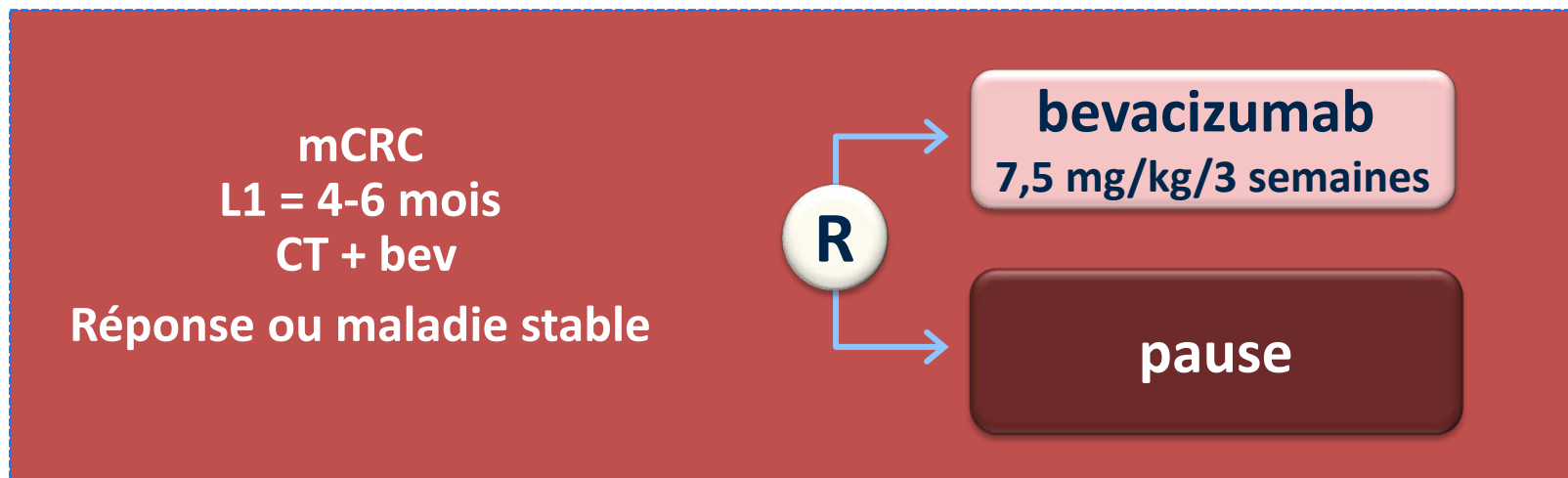
or median (interquartile range).

## → Conclusion concernant les pauses

- Un nombre non négligeable de patients peut bénéficier d'une pause complète de chimiothérapie. Les caractéristiques initiales des patients ne permettent pas de les sélectionner
- La durée optimale de chimiothérapie avant une pause est de 6 mois
- Dans l'expérience de l'OPTIMOX, la normalisation de l'ACE était le seul facteur prédictif d'une pause plus longue

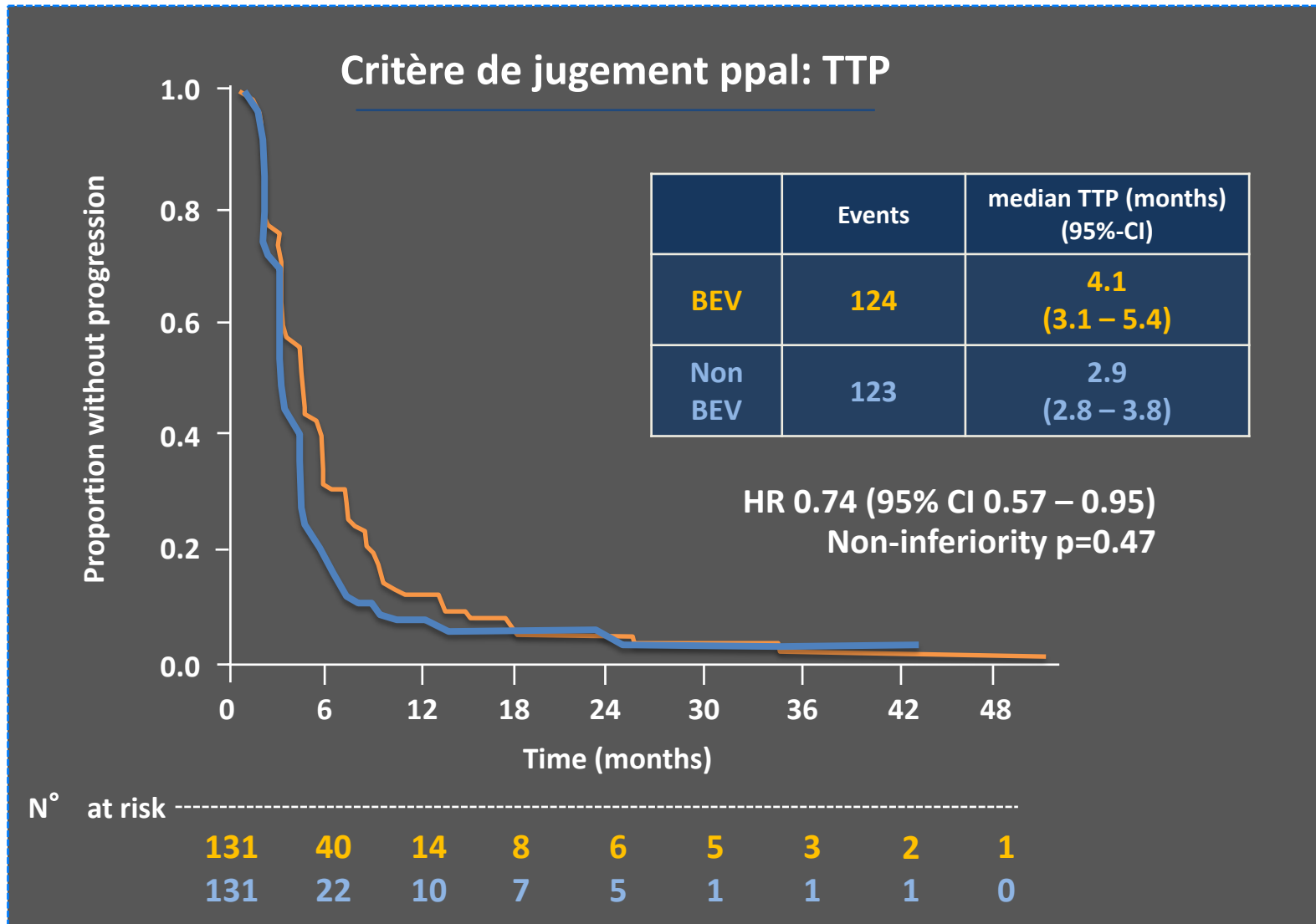
## → Maintenance avec bevacizumab seul???

- Etude Suisse multicentrique

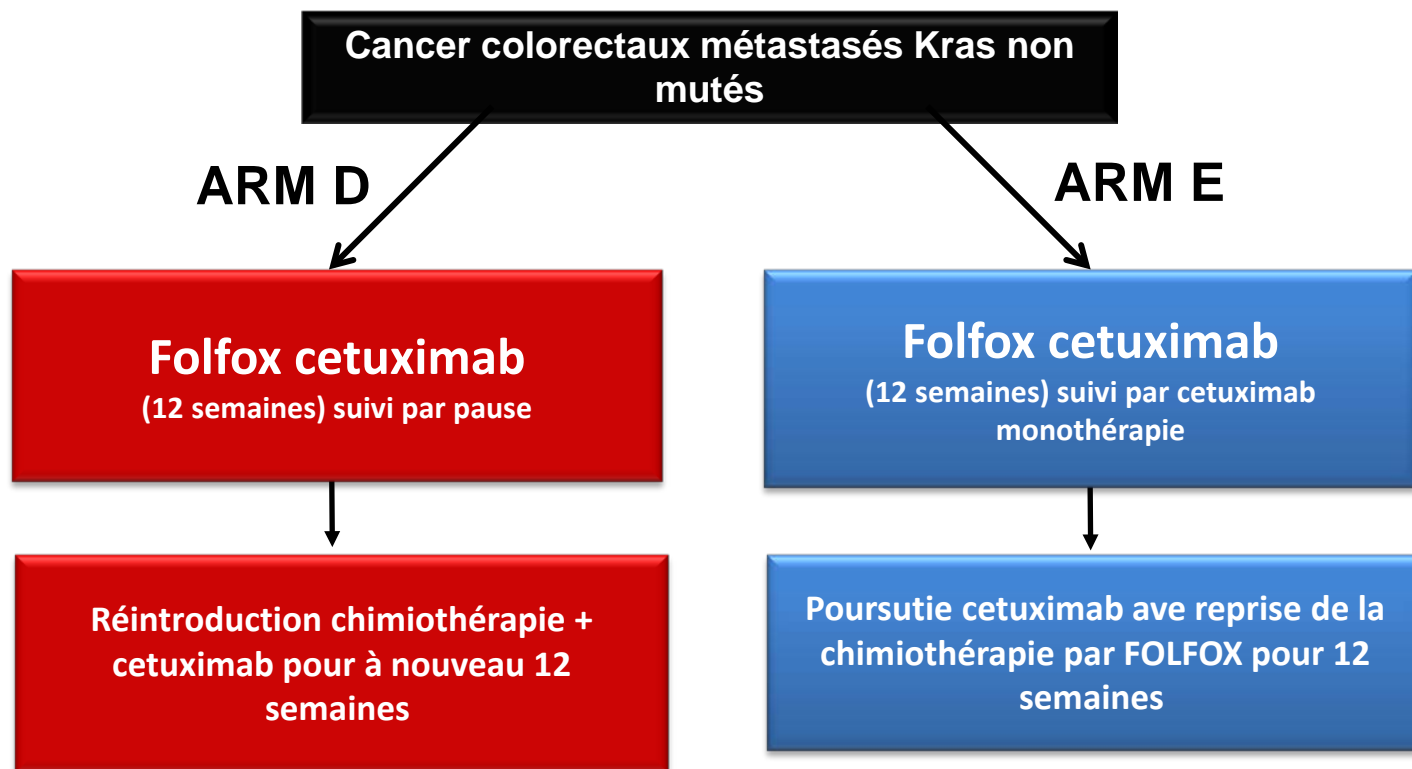


- → Critère de jugement principal: temps jusqu'à échec du traitement
- Etude de non infériorité

# → Maintenance avec bevacizumab seul???



## → Phase II COIN-B: maintenance avec le cetuximab chez KRAS non mutés

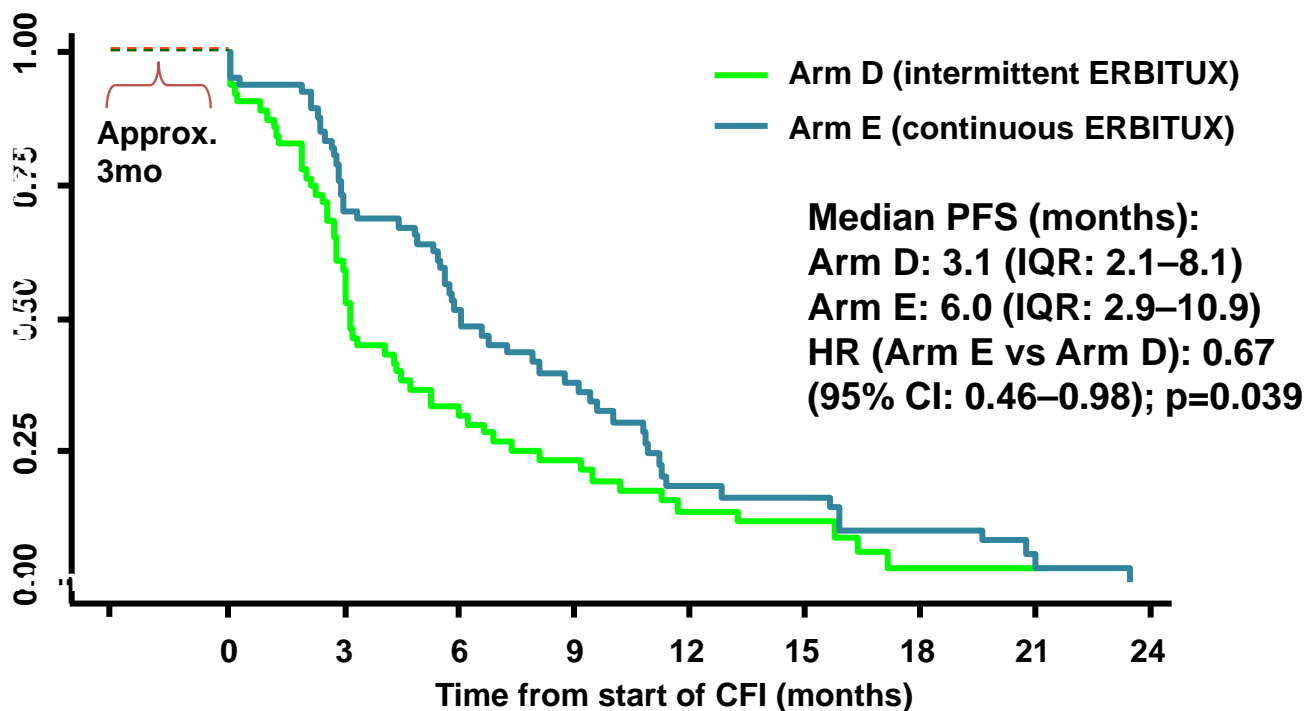


Arrêt de la stratégie en cas de progression sous traitement combine ou choix du patient ou toxicité

Critère de jugement principal: Survie sans échec à 10 mois

Critères de jugement secondaires: OS, PFS, ORR, tolérance

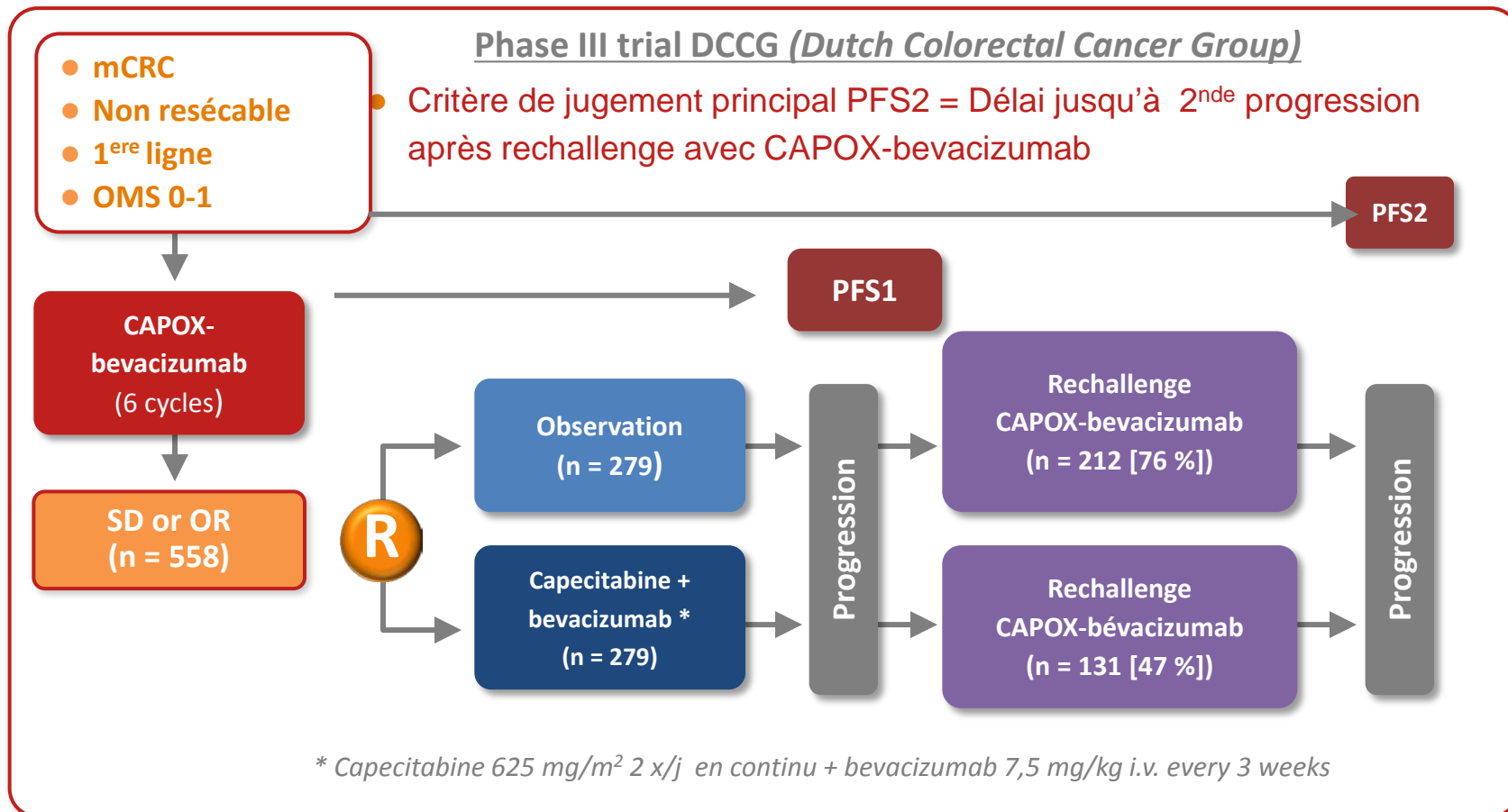
# → COIN-B: PFS à partir de la première période de maintenance



Arm D	65	37	19	13	7	4	1	1	0
Arm E	67	47	33	21	9	8	5	2	0



# → Maintenance avec bevacizumab et capecitabine: CAIRO3

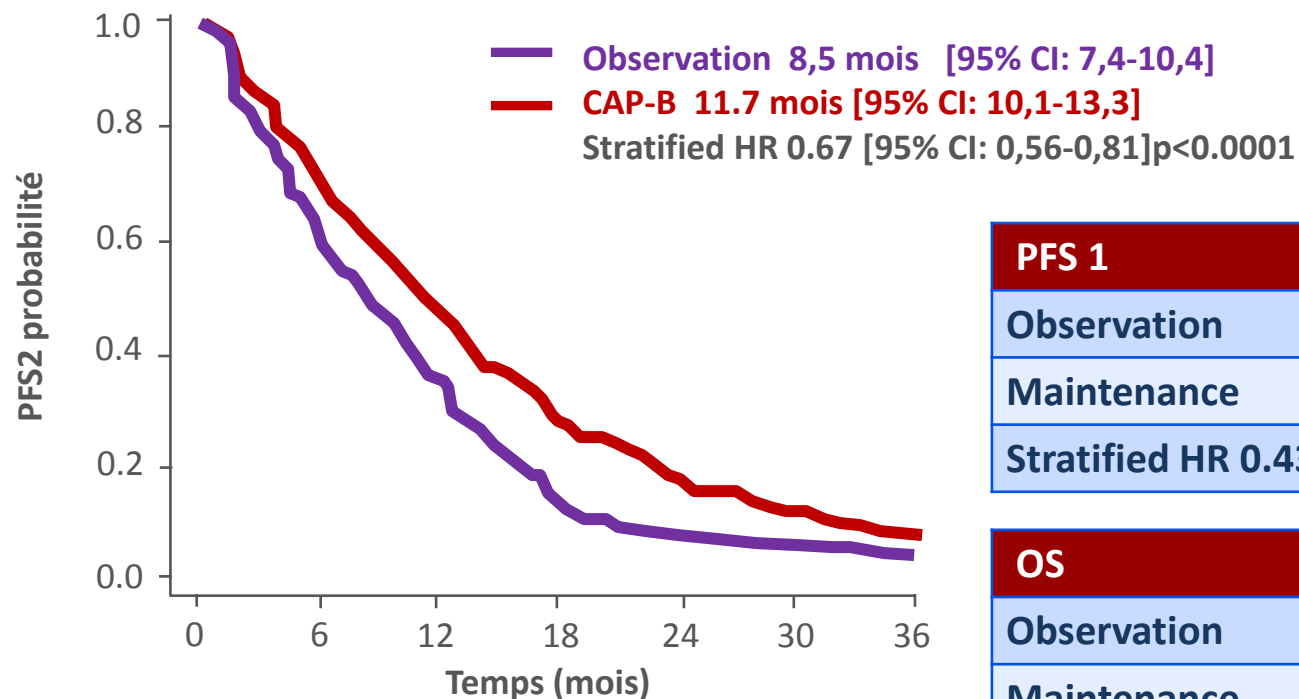


- **Critères secondaires : PFS1, TTP2, OS**

→ TTP2 : temps jusqu'à progression ou décès après première progression, quel que soit le traitement utilisé

# → CAIRO 3 : cape beva versus rien

## PFS2



279	182	101	37	16	12	7
278	206	136	76	46	26	13

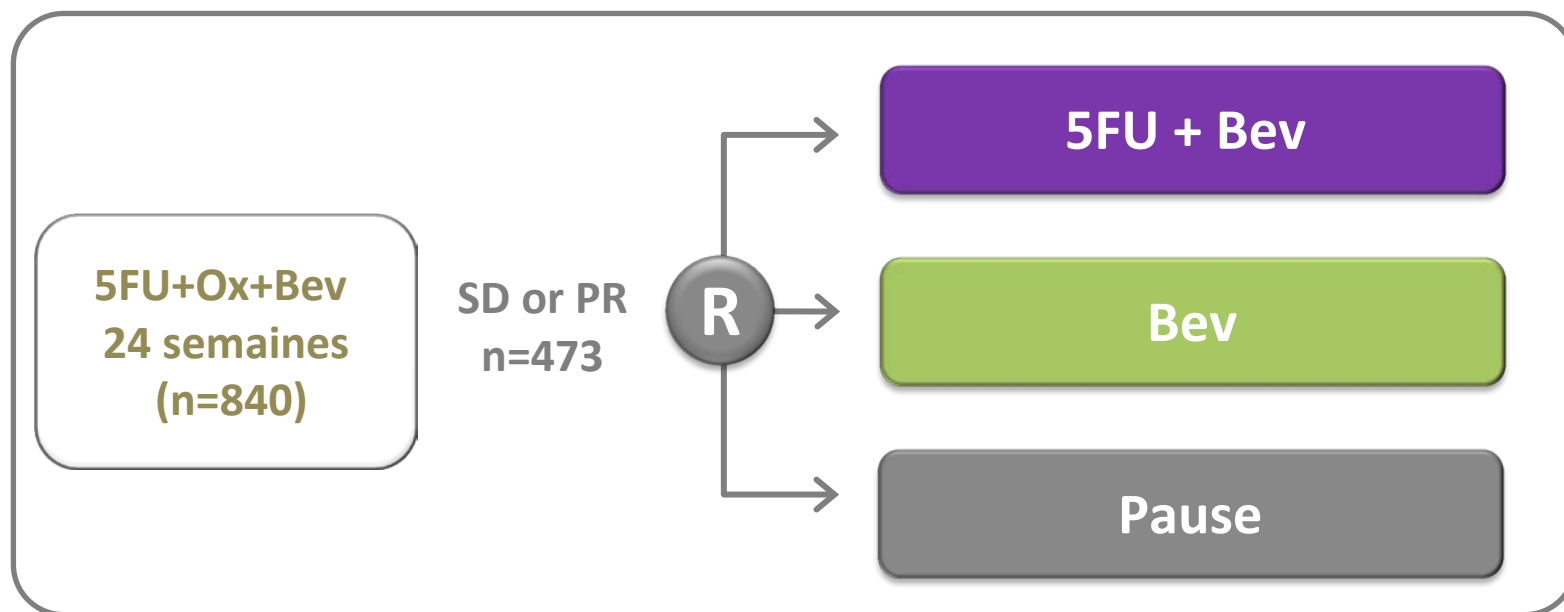
PFS 1	
Observation	4.1 m
Maintenance	8.5 m
Stratified HR 0.43 – p<0.0001	

OS	
Observation	18.1 m
Maintenance	21.6 m
Adjusted HR 0.89 – p=0.22	

- Etude positive en faveur du traitement de maintenance
- Bénéfice en PFS 2 valide dans tous les sous groupes

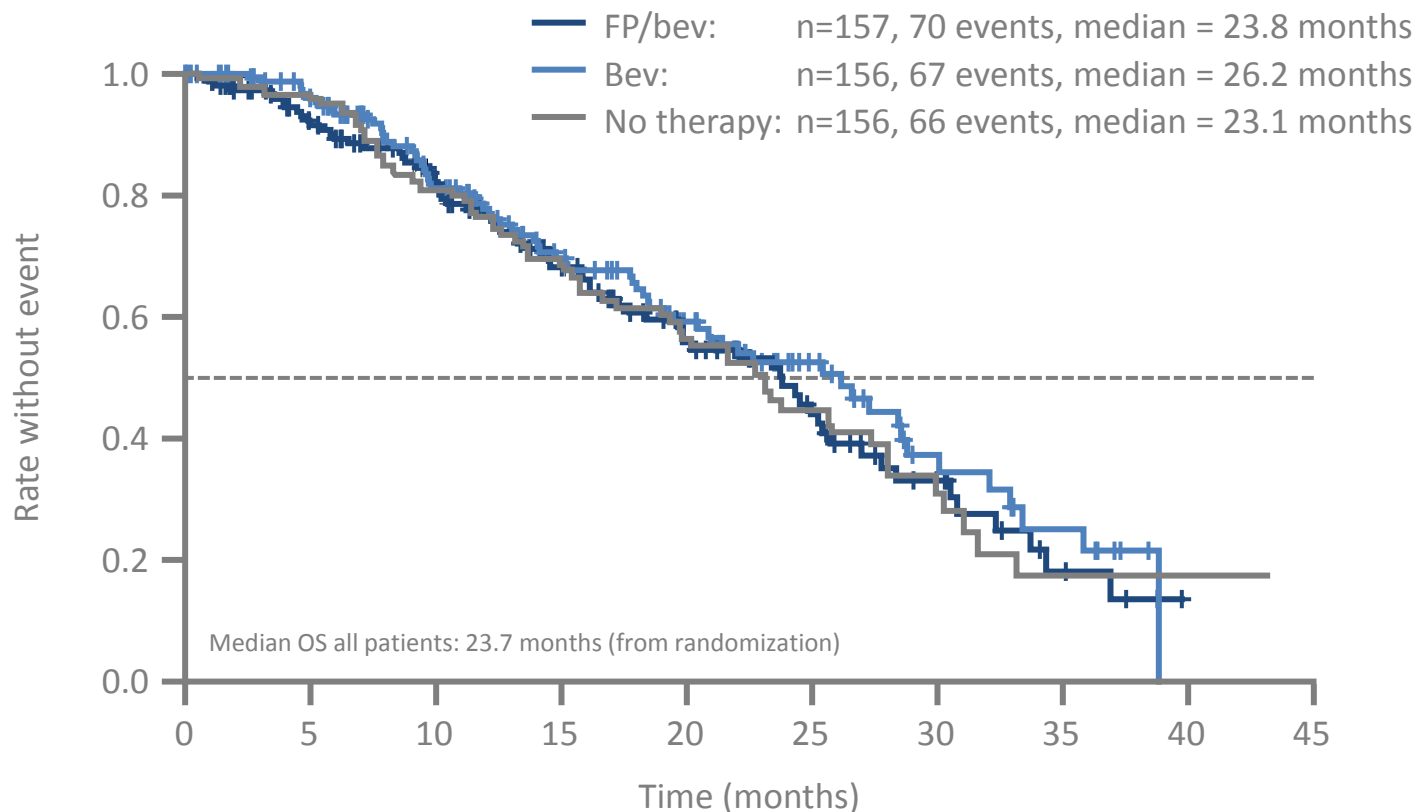
## → Essai AIO.....

- mCRC L1, étude de non infériorité



- Critère principal TTFS (égal à la PFS 1 si pas de réintroduction)
- Critères secondaires: PFS, OS
- Suivi médian = 27 mois

# → AIO: rien, beva, cape + beva



N=473  
Interim analysis: 203 events  
Log rank p=0.70

# Treatment of metastatic disease

## Recommendation 19: Maintenance therapy

- ❖ Patients receiving FOLFOX or CAPOX plus bevacizumab-based therapy as induction therapy, should be considered for maintenance therapy after 6 cycles of CAPOX or 8 cycles of FOLFOX. The optimal maintenance treatment is a combination of a fluoropyrimidine (plus bevacizumab). Bevacizumab as monotherapy is not recommended [I, B].
- ❖ Patients receiving FOLFIRI can continue on induction therapy – at a minimum – for as long as tumour shrinkage continues and the treatment is tolerable [V, B].
- ❖ For patients receiving initial therapy with FOLFOXIRI plus or minus bevacizumab a fluoropyrimidine plus bevacizumab may be considered as maintenance therapy.
- ❖ For patients receiving initial therapy with single-agent fluoropyrimidine (plus bevacizumab), induction therapy should be maintained [V, A]. Individualisation and discussion with the patient is essential [V, A].
- ❖ Initial induction therapy or a second-line therapy have to be reintroduced at radiological or first signs of symptomatic progression. If a second-line therapy is chosen, re-introduction of the initial induction treatment should be a part of the entire treatment strategy as long as no residual toxicity is present [III, B].

## → Conclusion générale

- L choix de la première ligne a des conséquences stratégiques
- Droite versus gauche, un débat d'actualité!!!
- Pause ou maintenance???
  - Pause pour certains patients
    - Maladie peu agressive
    - Très bonne réponse, ACE normalisé
  - Autres discuter maintenance
    - Schéma de référence: capécitabine + bevacizumab